ZEITSCHRIFT

FÜR

KREBSFORSCHUNG.

HERAUSGEGEBEN

VOM

ZENTRALKOMITEE FÜR KREBSFORSCHUNG

ZU BERLIN.

REDIGIERT

VON

PROF. DR. D. v. HANSEMANN UND PROF. DR. GEORGE MEYER.

REDAKTION: BERLIN W., BENDLER-STRASSE 13.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS
20 OCT
LIBR

Sonder-Abdruck.

BERLIN 1907.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

NW. UNTER DEN LINDEN 68.

(Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift für Krebsforschung. 5. Bd. 3. Heft.)

12

(Aus dem pathologischen Laboratorium der University of Pennsylvania, Philadelphia.)

Ueber einige Probleme der experimentellen Tumorforschung.

Von

Leo Loeb.

(Hierzu Tafel III.)

Im folgenden soll über einige Tatsachen und Fragestellungen berichtet werden, die zum Teil schon in meinen früheren Mitteilungen behandelt wurden, aber nicht genügend bekannt wurden, zum Teil aber auch auf neue Befunde sich stützen.

1. Eine der ersten Fragen, die sich bei der experimentellen Uebertragung von Tumoren aufdrängt, ist die nach dem Schicksal der in ein anderes Tier implantierten Tumorzellen. Dienen diese Zellen selbst als Ausgangspunkt des neuen Tumors oder gehen sie nach der Uebertragung zu grunde? Besonders bei Uebertragungen von Sarkomen ist es nötig, durch genaue Untersuchungen die Entwicklungsweise der neuen Tumoren festzustellen, um Sicherheit darüber zu gewinnen, dass die übertragenen Sarkomzellen und nicht die Bindegewebszellen des Wirtes durch ihr Wachstum den Impftumor bilden. Ich habe daher im Verlauf der 3 Transplantationsserien, die ich mit zwei reinen Thyreoidealsarkomen und einem carcino-sarkomatösen Mischtumor der Thyreoidea bei Ratten anstellte, dieser Frage von Anfang an besondere Aufmerksamkeit zugewandt und in meinen Veröffentlichungen die angestellten Versuche beschrieben. Zu verschiedenen Zeiten der Latenzperiode des Tumorwachstums wurden implantierte Stücke entnommen und mikroskopisch untersucht. Es ergab sich in allen Versuchen in gleicher Weise, dass nach der Transplantation die peripheren Tumorzellen erhalten bleiben und bald mitotische Vermehrung zeigen. Wurden grosse Stücke übertragen, so wurde das Zentrum nekrotisch. Waren kleine Stücke benutzt worden, wie das besonders in

meiner dritten Transplantationsserie geschah, so konnten die zentral gelegenen Zellen schrumpfen, ohne nekrotisch zu werden, oder aber alle Zellen blieben in gleicher Weise erhalten.

Insbesondere wurden im Verlauf des ersten und zweiten Tages von 6 Stunden an nach erfolgter Inokulation zu verschiedenen Zeiten Stücke entnommen und mikroskopisch untersucht. Die Angabe eines späteren Forschers, dass diese Methode von ihm zuerst benutzt worden sei, ist irrtümlich. Aber ich begnügte mich nicht nur mit dem angegebenen Verfahren, sondern transplantierte zum Vergleich andere Stoffe wie Agar in dieselbe Tierart und verglich die Einheilung inerter Fremdkörper mit der transplantierter Tumorstücke. Auf diese Weise wurden weitere Befunde erhoben, die die Abgrenzung des Bindegewebes des Wirtstieres von dem des transplantierten Tumorstückes in sicherer Weise ermöglichten. In der ersten Versuchsserie waren ausserdem Tumorstücke in Gaze eingeschlossen transplantiert worden, um die Abgrenzung beider Zellarten zu ermöglichen. Besonders beweisend waren solche Fälle, in denen kleine Stücke transplantiert wurden, die dann ganz erhalten blieben. Die beifolgenden Mikrophotogramme zeigen zwei Tumorstückchen in stärkerer und schwächerer Vergrösserung, etwa 40 Stunden nach vorgenommener Transplantation. Die zerkleinerten Tumorstücke wurden in einer Aufschwemmung mit steriler 0,85 proz. NaCl-Lösung in die Peritonealhöhle und unter die Haut von weissen Ratten injiziert. Noch vor Ablauf des zweiten Tages wurde ein Tier getötet und die injizierten Tumorpartikel entnommen und in Zenkerscher Flüssigkeit fixiert. In der Peritonealhöhle fanden sich kleine Stückchen, die am Omentum und anderen Teilen des peritonealen Ueberzugs adhärent waren[1]). Figur 1 zeigt zwei kleine Tumorstückchen und einen Teil einer dritten in schwacher Vergrösserung. Die zwei oberen Stückchen sind sehr gut erhalten, Zentrum und Peripherie. Nekrotische Bezirke sind in diesen Tumorstückchen nicht sichtbar, ebensowenig eine Einwanderung der umgebenden Bindegewebszellen des Wirtstieres. Rechts unten ist ein Stück nekrotischen Tumors mit Cysten sichtbar. In diesem Teil befindet sich eine grössere Zahl polynukleärer Leukozyten. Figur 2 zeigt das durch den Kreis in Figur 1 umgrenzte Stück in stärkerer Vergrösserung. Die Tumor-

1) Diese Versuche wurden vor fast 5 Jahren angestellt im Verlauf meiner dritten Serie von Sarkomtransplantationen. Die Ergebnisse dieser Versuche wurden in Virchows Archiv, 172. Band, publiziert. Ich stellte daselbst fest, dass noch vor Ablauf des zweiten Tages die peripheren Tumorzellen in mitotischer Vermehrung begriffen sind und dass nur eine geringfügige Schrumpfung der zentralen Tumorzellen stattfand; also das Knötchen blieb nach der Transplantation erhalten. Dass ich damals keine Abbildungen solcher Tumorknötchen veröffentlichte, war durch äussere Umstände bedingt.

zellen sind gut erhalten. 3 Mitosen sind in Tumorzellen sichtbar. Figur 3 zeigt ein anderes Tumorstück, welches gleichzeitig mit dem auf Figur 1 abgebildeten dem Tiere entnommen worden war. In der Peripherie sind hier alle Zellen wohl erhalten, die zentral gelegenen Zellen sind geschrumpft. In diesem Mikrophotogramm kann man, allerdings nicht so deutlich wie in dem Schnitte selbst, erkennen, dass wir es hier mit einer einzigen Zellart zu tun haben; die Anordnung und der Charakter der Zellen in den peripheren und zentralen Teilen unterscheiden sich nur dadurch, dass die letzteren schrumpfen. Auf Figur 4 ist der auf Figur 3 angezeigte Ausschnitt wiederum bei stärkerer Vergrösserung dargestellt. Wir können hier einen allmählichen Uebergang von den peripheren zu den zentralen Zellen erkennen. Bei a liegt eine Zelle, in der eine Zweiteilung durch Mitose stattfindet. Also bei Transplantation von Sarkomen wie von Carcinomen bleibt, in Uebereinstimmung mit meinen früheren Angaben, ein Teil der transplantierten Tumorzellen erhalten und von ihnen geht die Tumorbildung aus.

2. Es wurde kürzlich in einem Referat, in dem neuere Arbeiten über Tumoren besprochen wurden, die mangelnde Fähigkeit zu metastasieren, als ein Grund dafür angegeben, dass gewisse maligne Geschwülste, welche zu Tierversuchen dienten, nicht mit menschlichen Tumoren verglichen werden dürften. Unterscheiden sich nun die Tumoren, die zu meinen Uebertragungen dienten, hierin von menschlichen Tumoren? Betrachten wir vor allem meine Sarkomübertragungen. Zu diesen Uebertragungsversuchen dienten 4 Sarkome, die in vier weissen Ratten gefunden wurden. Der vierte Tumor wurde ohne Erfolg in andere Ratten inokuliert. Von diesen 4 Tumoren hatten 3 Metastasen gemacht, ein einziger Tumor hatte keine Metastasen gebildet. In 2 Tieren fanden sich Metastasen in den Lungen, in einem Tier in der Inguinalgegend; in 2 Tieren waren die Metastasen gross und in einem Fall war nur eine kleine Metastase vorhanden. Die Struktur der metastatischen war dieselbe, wie die der primären Tumoren. Für weitere Befunde sei auf meine früheren Mitteilungen hierüber verwiesen. Nun hatten diese Tumoren wohl in keinem Falle länger als 6 Monate bestanden, und doch hatten sich in dieser verhältnismässig kurzen Zeit in 3 Tieren Metastasen gebildet, und nur in einem Tier war der Befund negativ. Auch lokale Metastasen bildeten sich in dem einen Falle, in dem die Ratte nach der Exstirpation des primären Tumors am Leben gehalten wurde. Sehr viele menschliche Sarkome zeigen sicherlich eine geringere Neigung zur Metastasenbildung als diese bei Tieren gefundenen Tumoren. Nun wurden aber bei den Tieren, in die Tumoren erfolgreich transplantiert worden waren, wohl lokale, insbesondere Kontaktmetastasen, aber keine Metastasen in entfernteren Organen gefunden.

Kann das als ein Grund gelten, die Tumoren als durchaus verschieden von menschlichen Sarkomen zu betrachten? Das ist nicht der Fall aus zwei Gründen. 1. Wie ich schon früher hervorhob, lebten die Tiere, in die Tumoren erfolgreich transplantiert worden waren, gewöhnlich nicht länger als etwa 7—12 Wochen nach erfolgter Transplantation. Nun ist es bei menschlichen Tumoren gewöhnlich nicht möglich, den Beginn des Tumorwachstums mit derselben Genauigkeit festzustellen, wie bei implantierten Tiertumoren, aber wir können wohl mit Sicherheit annehmen, dass in der grossen Mehrzahl der menschlichen Carcinome und Sarkome 10 Wochen nach dem Beginn des Tumorwachstums Metastasen sich noch nicht gebildet haben. 2. Es lässt sich aber ein direkter Vergleich zwischen der bei menschlichen Tumoren gefundenen Fähigkeit zur Metastasenbildung und der Metastasierbarkeit inokulierter Tiertumoren aus dem Grunde nicht ziehen, weil die inokulierten Tumoren sich unter anderen Bedingungen befinden wie die primären Tumoren des Menschen. Der Tumor selbst wird durch den experimentellen Eingriff verändert und weiterhin kommt die individuelle Disposition des Tieres in Betracht, in das der Tumor übertragen wurde. Die Metastasierbarkeit übertragener Tiertumoren könnte nur mit den experimentell übertragenen menschlichen Tumoren verglichen werden. Und da letztere nicht übertragen werden, so sind natürlich Vergleiche über Aehnlichkeit und Verschiedenheit der Metastasenbildung bei primären menschlichen und inokulierten Tiertumoren für die Entscheidung der Frage, ob Tiersarkome ähnliche Eigenschaften haben, wie die menschlichen Sarkome, nur von geringem Werte. Die bisher bekannten Tatsachen betreffs Metastasenbildung sprechen für die Aehnlichkeit und nicht für die Verschiedenheit menschlicher und tierischer Sarkome.

3. Ein anderer Grund, der gegen die Gleichstellung menschlicher und der zu Uebertragungsversuchen dienenden tierischen Tumoren angeführt wird, ist der, dass bei letzteren eine spontane Rückbildung beobachtet werde, was bei den ersteren nicht der Fall sein soll.

Ich selbst berichtete schon in meinen ersten Veröffentlichungen über Versuche, die zeigten, dass ein Tumor nach der Uebertragung in ein anderes Tier zuerst in der gewöhnlichen Weise wachsen kann, dann aber stationär bleibt, oder sogar allmählich kleiner wird. Diese Beobachtungen wurden später von Sticker und jüngst von Gaylord und Clowes bestätigt. Aber gleichzeitig mehren sich auch die Fälle, wo bei Menschen eine Rückbildung von malignen Tumoren beobachtet wurde und zwar sowohl von Sarkomen wie Carcinomen. Weiterhin kommt die Tatsache in Betracht, dass die Rückbildung der tierischen Tumoren meist nicht in den ursprünglichen, sondern in den transplantierten Tumoren beobachtet

wurde[1]). Hier kommen wieder die beiden oben erwähnten Faktoren in Betracht, die eine direkte Analogisierung zwischen dem Schicksal menschlicher und tierischer Tumoren schon aus dem Grunde unmöglich machen, weil wir bei dem Menschen keine Erfahrungen darüber besitzen, wie sich in andere Individuen in grosser Zahl transplantierte Tumoren verhalten würden. Es ist ja sehr wohl möglich, dass auch bei Menschen unter solchen Umständen die Zahl der sich zurückbildenden Tumoren recht beträchtlich würde. Also auch die Tatsache, dass transplantierte Tumoren spontan sich verkleinern können, spricht nicht gegen die Analogisierbarkeit menschlicher und tierischer Tumoren.

4. Wie ich nun früher gezeigt habe, ist es möglich, diese spontan stattfindende Rückbildung von Tumoren auch experimentell zu erzeugen dadurch, dass man die Tumorstückchen vor ihrer Uebertragung bestimmt abgestuften physikalischen oder chemischen, die Virulenz des Tumors herabsetzenden Einwirkungen aussetzt. Die Latenzperiode des Tumorwachstums wird verlängert und nach einer Zeit langsamen Wachstums kann Stillstand desselben stattfinden. Wir haben so experimentell ein abgeschwächtes Virus hergestellt, das, worauf ich in einer früheren Veröffentlichung vor mehreren Jahren hinwies, als Vaccine benutzt werden kann. Diese Ergebnisse wurden von Ehrlich, Apolant und Sticker bei ihren Tumortransplantationen bestätigt. Diese Tatsache ist nun aber auch von Interesse für die Erklärung des spontan abgeschwächten Tumorwachstums. Als eine Möglichkeit käme hier in Betracht die Konstitution einzelner Individuen, die dem Wachstum implantierter Zellen nicht günstig ist. Ich beobachtete solche Fälle, die für diese Erklärungsweise sprachen, und erwähnte sie in meinen früheren Mitteilungen. Weitere Beobachtungen wurden dann von Sticker, Gaylord und Cowes mitgeteilt. Gleichzeitig sind aber noch andere Faktoren bei der spontanen Rückbildung von Tumoren zu berücksichtigen, nämlich lokale Bedingungen; wir haben gesehen, dass durch experimentelle Schädigung sich ein vermindertes Wachstum der Tumoren erzeugen lässt, auch wenn der Wirtskörper nicht ungünstig für das Wachstum der Zellen ist. Ich zeigte aber ferner durch verschieden variierte Versuche, dass es möglich ist, stationär gewordene oder sich zurückbildende Tumoren wieder zum Wachstum anzuregen dadurch, dass man ein Stück des nicht wachsenden Tumors ausschneidet, oder indem man einen Faden durch den Tumor zieht. Nicht in jedem Falle gelingt es, auf diese Weise neues Wachstum auszulösen, aber es gelingt doch in einer Anzahl von Fällen. Auch ein Tumorstück, welches

1) Dass aber auch primäre Tiertumoren sich zurückbilden können, zeigen die neueren Beobachtungen von Ehrlich.

aus einem nicht wachsenden Tumorstück ausgeschnitten wird, kann, in dasselbe Tier transplantiert, wieder wachsen. Also ganz unabhängig von konstitutionellen Einflüssen des Wirtstieres auf das Tumorwachstum können lokale Bedingungen die Kraft des Tumorwachstums beeinflussen. Mikroskopische Untersuchungen solcher zurückgebildeter Tumoren zeigten mir, wie ich früher beschrieb, dass lange, nachdem das Tumorwachstum äusserlich zum Stillstand gekommen war, noch Mitosen in den Tumorzellen vorhanden waren. Also die Fähigkeit des Tumors expansiv zu wachsen bestand noch. In noch späteren Stadien konnte ich allerdings auch keine Mitosen mehr sehen und dann sind wahrscheinlich auch lokale Einflüsse nicht mehr imstande, die Wachstumsenergie des Tumors zu verstärken.

5. Das Gleiche gilt nun auch für die Fälle, in denen das normale Tumorwachstum durch äussere Eingriffe verstärkt wird. Auch hier kommt nicht nur die Konstitution des Wirtstieres in Betracht, sondern die mit der Transplantation verbundenen Schnitte in das Tumorgewebe, vielleicht auch noch andere äussere Einflüsse[1]) bewirken die Steigerung des Tumorwachstums in aufeinanderfolgenden Generationen. Dieselbe Steigerung des Wachstums kann nämlich auch durch derartige Eingriffe in demselben Thiere ohne Uebertragung auf ein anderes Tier bewirkt werden. Dies war besonders deutlich im Verlaufe meiner Uebertragungen eines Carcinoms der Submaxillaris einer japanischen Maus.

Ich glaube, diesen hier hervorgehobenen Faktoren sollte eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Besonders auffallend war nun in allen meinen Transplantationsserien die Tatsache, dass der ursprüngliche Tumor, der den Ausgangspunkt der Transplantationsversuche einer bestimmten Serie bildete, langsamer wuchs als die ersten Generationen der übertragenen Tumoren. Aber auch hier dürfte das wohl nicht, oder jedenfalls nicht allein, dadurch zu erklären sein, dass in dem mit dem ursprünglichen Tumor behafteten Tier sich Abwehrstoffe bilden, sondern die direkte Wachstumssteigerung der Tumorzellen, die durch die mit der Uebertragung verbundenen Eingriffe herbeigeführt wird, ist sehr wesentlich für das Verständnis dieser Tatsache.

Weiterhin verdient besondere Beachtung ein Befund, den ich bei der Uebertragung des Submaxillardrüsencarcinoms der japanischen Maus erhob. Hier entstand, wie früher beschrieben, neben dem Carcinom schon nach der ersten Uebertragung ein Sarkom, das auch weiterhin in der folgenden

1) Hierher gehören wahrscheinlich auch die jüngsten Beobachtungen von Clowes und Baeslak über verstärktes Wachstum nach vorheriger Inkubation der Tumorstücke.

Generation in allen Tieren neben dem Carcinom wuchs. Die Verschiedenheiten in der Wachstumgeschwindigkeit in den verschiedenen Generationen waren in dieser Versuchsserie ungewöhnlich gross; aber alle Tumoren, die einer und derselben Generation angehörten, hatten ungefähr dieselbe Wachstumsgeschwindigkeit. Dies traf für die Sarkome in gleicher Weise zu wie für die Carcinome dieser Serie, obwohl doch die Zellart, die in beiden Fällen wächst, verschieden ist. Aber auch in diesem Fall ist die Rezeptivität des Wirtstieres oder der Umstand, dass auf einen neuen Boden verpflanzt wird, jedenfalls nicht der einzige wirsame Faktor, sondern wiederum sind die Eingriffe am Tumor selbst (Schneiden und ähnliche Einflüsse) von Bedeutung für die Wachstumssteigerung des Carcinoms sowohl wie des Sarkoms.

6. Eine auffallende Tatsache, die bisher eine Erklärung nicht gefunden hat, ist die, dass einzelne Tumoren erfolgreich transplantiert werden können, andere nicht. Hier sollen nun zwei Befunde mitgeteilt werden, die auf dieses Problem Bezug haben. Es wäre denkbar, dass ein Tumor um so leichter übertragbar ist, je schneller er wächst, dass also zwischen der Zahl der erfolgreich übertragenen Tumoren und der Bösartigkeit des Tumors eine direkte Beziehung besteht. Versuche zeigen nun, dass eine solche Beziehung nicht zu bestehen braucht. In meinen Uebertragungen des Carcinoms der Submaxillaris einer japanischen Maus war das Tumorwachstum in der den ursprünglichen Tumor tragenden Maus, sowie das aller übertragenen Tumoren in der nächsten Generation sehr langsam und erst in der folgenden Generation fingen die Tumoren an, schnell zu wachsen. Nichtsdestoweniger betrug die Zahl der erfolgreich transplantierten Tumorstücke 100 pCt., jedes transplantierte Tumorstück entwickelte sich zu einer Geschwulst, oder genauer ausgedrückt in jedem mit Tumorpartikelchen injizierten Tiere entwickelten sich Tumoren. Auch andere Erfahrungen zeigen dasselbe, nämlich dass keine direkte Proportionalität zwischen der Geschwindigkeit des Tumorwachstums und der Kürze des Latenzstadiums einerseits und der Leichtigkeit, mit der ein Tumor übertragen wird, zu bestehen braucht. So unterschieden sich zum Beispiel die verschiedenen Rattensarkome, die meinen verschiedenen Transplantationsserien zu grunde lagen, sehr stark durch die Leichtigkeit, mit der die Tumoren übertragen waren. In früheren Sarkomen war die Zahl der erfolgreich transplantierten Tumorstücke sehr gross, in vielen Fällen entwickelten sich mehr wie die Hälfte, zuweilen sogar fast 100 pCt. der transplantierten Stücke. Kürzlich nahm ich nun Uebertragungen eines anderen Thyreoidalsarkoms einer Ratte vor. In diesem Falle war die Zahl der erfolgreich transplantierten Stücke etwa 10 pCt., und trotzdem war die Latenzperiode in dem Wachstum dieses

Tumors nur um eine relativ unbeträchtliche Zeit länger und das Wachstum wohl etwas langsamer, als in den früheren Transplantationsserien, aber diese Abschwächung in der Schnelligkeit des Tumorwachstums war unverhältnismässig viel geringer als die Abnahme in der Uebertragbarkeit des Tumors. Also direkte Proportionalität zwischen der Wachstumsenergie und der Uebertragbarkeit eines Tumors besteht nicht[1]). Andere Faktoren sind mitbestimmend. Die Wachstumsenergie eines Tumors mag als ein Faktor in der Uebertragbarkeit eines Tumors in Betracht kommen, aber dieselbe ist jedenfalls nicht der allein massgebende Faktor; soviel geht aus den hier mitgeteilten Versuchsergebnissen mit Sicherheit hervor. Aber noch ein weiterer Befund, der nicht ohne Interesse ist, lässt sich erheben. Man könnte der Meinung sein, dass die Uebertragbarkeit eines Tumors bei bestimmten Tumoren mit gleichem oder ähnlichem morphologischen Charakter ungefähr dieselbe sei. Das ist nun jedoch nicht der Fall. In meinen früheren 3 Transplantationsserien, die mit drei bei verschiedenen Tieren spontan entstandenen Thyreoidealsarkomen vorgenommen worden waren, war, wie erwähnt, die Zahl der erfolgreich übertragenen Tumoren sehr gross. In einem vierten Sarkom, das die gleiche Struktur besass, war die Uebertragbarkeit sicherlich geringer. Aber auch in dem dritten Sarkom war schon die Uebertragbarkeit nicht ganz so gross, wie in dem ersten Sarkom. Während in dem ersten Sarkom Tumoren durch Injektion des Cystensaftes hervorgerufen werden konnten, war dies in den anderen Sarkomen nicht mehr der Fall, wahrscheinlich entsprechend der Tatsache, dass losgelöste, in den Cysten suspendierte Tumorzellen in der ersten Transplantationsserie sich mitotisch teilen konnten, während solche Mitosen in den übrigen Transplantationsserien der Cysten nicht mehr gesehen wurden. Ferner war in der ersten Serie die Bildung von Kontaktmetastasen häufiger wie in den folgenden Serien. Kürzlich stellte ich nun Uebertragungsversuche mit einem fünften, spontan entstandenen Thyreoidealsarkom an, das ebenfalls, wie die anderen (mit Ausnahme des zweiten) durch myxoide Erweichung Cysten bildete, und dessen morphologische Charaktere auch sonst denen der früheren Sarkome ähnlich waren. Hier war nun durch mehrere Generationen hindurch die Uebertragbarkeit nur sehr gering. Diese 4 Sarkome entstammten nun alle einer und derselben Quelle; es handelte sich nämlich um, aller-

1) Falls ich die anregenden Erklärungsversuche des Tumorwachstums, die Ehrlich kürzlich gegeben hat, nicht missverstehe, sind die oben gegebenen Tatsachen nur schwer mit seiner Annahme zu vereinen, der zufolge Schnelligkeit des Tumorwachstums und Transplantierfähigkeit beide auf derselben Eigenschaft der Rezeptoren der Tumorzellen beruhen sollen.

dings in längerer Zwischenzeit, spontan auftretende Sarkome mit annähernd gleichen morphologischen Charakteren. Wir finden nun die interessante Tatsache, dass successive die Uebertragbarkeit dieser in verschiedenen aufeinanderfolgenden Jahren anscheinend spontan entstandenen Tumoren allmählich stark abnahm; der erste Tumor war am leichtesten transplantierbar, der zweite etwas weniger leicht; der dritte und vierte derselben Endemie entstammende Tumor waren beide schwer transplantierbar. (Dieser dritte endemische Tumor entspricht dem früher als vierten Tumor bezeichneten, der vierte dem früher als fünften bezeichneten, da sich ein weiteres Sarkom einschiebt, welches nicht zu diesen endemisch auftretenden Tumoren gehörte, nämlich der sarkomatöse Teil des Sarkocarcinoms der Thyreoidea. Es ist dies der zweite Tumor der gesamten Reihe von Sarkomen.) Innerhalb der einzelnen Serien aber blieb die Uebertragbarkeit annähernd konstant. Wir enthalten uns vorläufig hypothetischer Erklärungsversuche dieser auffallenden Tatsache; dieselbe sollte jedoch zu weiteren vergleichenden Untersuchungen über das Verhalten der denselben Endemien entstammenden Tumoren auffordern.

7. Das Vorkommen von mehreren Gewebselementen, welche durch gleichzeitige Wucherung in einer und derselbsn Geschwulst zur Tumorbildung beitragen, wird gewöhnlich als ein ausreichender Beweis dafür angesehen, dass diese Geschwulst als embryonale, durch Störung der normalen Entwickelung hervorgerufen, anzusehen ist. Für sehr viele Fälle dürfte das wohl zutreffen, aber in anderen Tumoren dieser Art liegen doch auch andere Erklärungsmöglichkeiten vor. Für die in der Thyreoidea von Menschen und Tieren vorkommenden Kombinationen von Sarkom und Carcinom habe ich schon früher darauf hingewiesen, dass das Vorkommen von Carcinom und Sarkom in demselben Tumor nicht als ein Beweis dafür angesehen werden darf, dass der Tumor einer Entwicklungsstörung seinen Ursprung verdankt. Als eine Tatsache, die sehr gegen diese letztere Erklärungsweise spricht, müssen die Uebertragungen von Carcinomen angesehen werden, in denen entweder schon nach der ersten Uebertragung (der von mir beschriebene Fall der Sarkomentwicklung bei einem Drüsentumor der Submaxillaris einer japanischen Maus) oder erst nach mehreren Transplantationen (Beobachtungen von Ehrlich und Apolant) Spindelzellensarkome neben den Carcinomen auftreten. In diesem Falle müssen wir annehmen, dass die Uebertragung des epithelialen Tumors die Ursache der Sarkomentwicklung war. Der gemeinschaftliche Ursprung (in ätiologischer Hinsicht) des Carcinoms und Sarkoms wurde in meinem Falle auch dadurch noch wahrscheinlicher gemacht, dass Carcinome und Sarkome im Laufe der Uebertragungen ganz derselben, sehr charakteristischen

Wachstumskurve folgten[1]). In Analogie zu diesem experimentellen Ergebnis können wir annehmen, dass in den Carcinosarkomen der Thyreoidea zuerst das Carcinom vorhanden war, und dass dann erst sekundär das Sarkom sich entwickelte. Auch von Lubarsch wurde der Standpunkt vertreten, dass gewisse Tumoren, die gewöhnlich als durch Entwicklungsstörung veranlasst, betrachtet wurden, anders zu erklären seien.

Nun wurde aber von einigen Forschern gerade umgekehrt die Tatsache, dass nach Transplantation eines Carcinoms Sarkom neben dem Carcinom sich fand, als ein Beweis dafür angesehen, dass bereits der ursprüngliche Tumor eine Mischgeschwulst war und daher wohl als durch Entwicklungsstörung verursacht anzusehen sei. Ich habe nun das Stroma des ursprünglichen Tumors der Submaxillaris genau untersucht. Es war nirgends ein Spindelzellensarkom vorhanden. Gewöhnlich war das Stroma relativ zellarm, nur auf einem Schnitt war an 2 Stellen die Zahl der Spindelzellen im Stroma etwas grösser wie gewöhnlich, aber keineswegs grösser, als man es häufig in dem Stroma typischer Carcinome findet. Es ist also kein Grund vorhanden anzunehmen, dass schon in dem ursprünglichen Carcinom eine Mischgeschwulst vorlag; sonst müssten wir die Spindelzellen des Stromas gewöhnlicher Carcinome als in der Zahl der Zellen reduzierte Sarkome ansehen.

Dieselben Erwägungen, welche hier für Tumoren, die Sarkom und Carcinom enthalten, angestellt wurden, gelten nun aber auch für gewisse andere Tumoren, die von der Mehrzahl der Autoren als durch embryonale Störungen veranlasst, betrachtet werden. In dem Ovarium und Hoden wurden von Schlagenhaufer und anderen Autoren Neubildungen beschrieben, die sehr den Chorionepitheliomen des Uterus gleichen. Dieselben wurden durch die Annahme erklärt, dass eine Blastomere, die in dieses Organ verlagert wurde, bei ihrer Entwicklung ein Chorion gebildet habe, dessen Elemente unregelmässig gewuchert seien. Die Möglichkeit dieser Erklärungsweise ist zuzugeben. Aber es soll nun im folgenden auf eine Tatsache hingewiesen werden, die wohl für diese Tumorart eine andere Erklärungsweise nahelegt. In einer sehr grossen Reihe von Ovarien des Meerschweinchens, die in Serienschnitten zerlegt wurden, fand ich, dass in etwa 10 pCt. aller Ovarien, die Tieren angehörten, die jünger als 3 Monate waren, sich Neubildungen fanden, die zuweilen sehr viele Aehnlichkeit mit Chorionepitheliomen hatten. Sie bestanden aus syncytialen und plas-

1) In allen inokulierten Tieren, die längere Zeit unter Beachtung blieben, entwickelten sich Tumoren; dass die Uebertragungen nicht auf mehr als 2 Generationen vorgenommen wurden, hatte nur darin seinen Grund, dass die Mittel nicht zur Verfügung standen, um japanische Mäuse in genügender Zahl zu erhalten.

modialen Riesenzellen, neben denen kubische oder zuweilen zylindrische Zellen gelagert waren, die sehr wohl mit den Langhanszellen verglichen werden konnten.

Eine weitere Eigentümlichkeit dieser Neubildungen bestand darin, dass sie sich entlang den Blutgefässen ausbreiten konnten; das gilt besonders für die Syncytien und ferner, dass sie durch Arrodierung der Gefässe zu Blutungen führten. Es liegen also sehr wesentliche Vergleichspunkte mit dem Chorioepitheliom vor. Nehmen wir an, dass diese hier beschriebene Neubildung in Wucherung geriete, so könnten leicht Tumoren entstehen, die alle Charakteristika der Chorioepitheliome des Ovariums tragen. Nun lässt es sich aber in dem Falle dieser Neubildungen wahrscheinlich machen, dass sie auf hypertrophischen Vorgängen beruhen, die bei der Follikelatresie stattfinden[1]), und nichts weist darauf hin, dass sie von einer verlagerten Blastomere abstammen. Unter Umständen können diese Tumoren auch papilläre Cysten bilden.

Nun wurden derartige Neubildungen in anderen Ovarien als denen des Meerschweinchens nicht beschrieben. Aber es ist sehr leicht denkbar, dass, falls die Ovarien anderer Säugetiere in derselben Zahl auf Serienschnitten untersucht würden, sich ähnliche Befunde ergeben würden. Weiterhin ist der Bau des Ovariums des Meerschweinchens nicht wesentlich verschieden von dem anderer Säugetiere. Es ist also sehr wohl möglich, dass die Zahl derjenigen Neubildungen, die auf Störungen der embryonalen Entwicklung zurückgeführt werden müssen, in Zukunft eine Einschränkung erfahren werden.

8. Wir haben oben gesehen, dass eine Reihe von Einwänden, die gegen die Analogisierung der tierischen und menschlichen Tumoren gemacht wurden, nicht stichhaltig sind. Nun besteht aber in einer gewissen Hinsicht ein distinkter Unterschied zwischen menschlichen und tierischen Tumoren, auf den ich schon früher hingewiesen habe. Während bei dem endemischen Vorkommen von Tumoren beim Menschen es sich zuweilen um das Auffinden einer gehäuften Anzahl von Geschwülsten verschiedenen Ursprungs und mit verschiedenen morphologischen Charakteren handelte, handelte es sich im Falle der bei Tieren beobachteten Endemien um das gehäufte Vorkommen von Tumoren derselben Art. Dies bezieht sich sowohl auf Endemieen, die bei den im Freien lebenden Tieren vorkommen, wie die von Jobson und mir beschriebene Carcinomendemie beim Rinde, als auch auf Käfigendemien, wie sie von Hanau, Borrel, Michaelis u. a.

1) Ueber hypertrophische Vorgänge bei der Follikelatresie. Archiv f. mikr. Anatomie. Bd. 65. 1905.

beim Carcinom, von mir und kürzlich von Gaylord beim Sarkom beobachtet wurden. In diesem letzteren Falle wurden in einem Käfig des Laboratoriums der Poliklinik in Chicago im Laufe verschiedener Jahre 3 Ratten gefunden, die alle Thyreoidealsarkome besassen. Zu der Zeit, wo der neue Fall von Thyreoidealsarkom gefunden wurde, waren die Transplantationen der früheren Sarkome schon zu Ende geführt worden, so dass es sich nicht um eine direkte Uebertragung von Tier zu Tier handelte. Durch mehrmonatiges Zusammenleben gesunder Ratten mit erfolgreich inokulierten Ratten gelang es mir auch nie, Sarkom zu produzieren, ebensowenig in besonders angestellten Versuchen, in denen ich gesunde Ratten mit Rattensarkomen, die Tieren frisch entnommen waren, fütterte. Nun befanden sich einige meiner Tumorratten während einiger Monate in einem Käfig des New York State Cancer Laboratory in Buffalo. Im Laufe der folgenden Jahre beobachtete nun Dr. Gaylord, dass unter den fremden Ratten, die in diesen Käfig gesetzt wurden, ebenfalls einige Sarkome gefunden wurden, darunter eins, das wiederum seinen Ausgang von der Thyreoidea nahm. Mit diesem letzteren Sarkom nahm ich dann wieder einige weitere Transplantationen vor. Im allgemeinen glich die mikroskopische Struktur dieses Tumors der der früheren Thyreoidealsarkome.

Mit der Tatsache, dass die endemisch bei Tieren gefundenen Tumoren in jeder Endemie jeweilen den gleichen Charakter hatten, steht vielleicht eine andere Tatsache in Beziehung, über die ich ebenfalls schon früher Beobachtungen mitteilte. Inzwischen sind von verschiedenen Seiten ähnliche Befunde berichtet worden: wir haben es also mit einem weit verbreiteten Vorkommnis zu tun. Es handelt sich um die Tatsache, dass gewisse Tumoren für bestimmte Tierarten charakteristisch sind. So findet sich in den verschiedenen Teilen der Vereinigten Staaten beim Rinde ein Carcinom des inneren Augenwinkels. Es ist dies hier der bei weitem häufigste Tumor des Rindes. Bei der weissen Maus finden sich die unter der Haut gelegenen Carcinome als die bei weitem häufigsten Tumoren. Diese wurden in den verschiedensten Teilen Europas beobachtet und dienten zu den Uebertragungsversuchen einer Anzahl von Forschern.

Ich habe mehrere Tumoren derselben Art bei Mäusen in den Vereinigten Staaten gefunden. Einer dieser Tumoren sass am Halse oberhalb der Clavicula einer weissen Maus, ein anderer am Oberschenkel. Der erste konnte übertragen werden, wenn auch mit grosser Schwierigkeit, der Tumor des Oberschenkels konnte nicht übertragen werden. Beide hatten die Struktur eines Adenocarcinems, und sie waren ähnlich gewissen Tumoren, die unter anderen kürzlich Michaelis[1]) und Apolant beschrieben

1) L. Michaelis, Ueber den Krebs der Mäuse. Erste Mitteilung. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. IV. 1906.

haben. Schon vor etwa 7 Jahren machte ich erfolglose Transplantationsversuche mit einem ähnlichen Tumor der Maus. Die beiden letzten hier beobachteten Geschwülste nahmen ihren Ursprung aller Wahrscheinlichkeit nach nicht von den Milchdrüsen. Ihre Lage spricht gegen diese Annahme. Es könnte sich um Tumoren der Hautdrüsen handeln, doch lässt sich keine sichere Angabe hierüber machen.

Jedenfalls ergibt sich, dass derselbe charakteristische Maustumor in gleicher Weise in Amerika wie in Europa gefunden wird. Ob der Charakter des Carcinoms der Rinder ebenfalls in Europa derselbe ist, wie in den Vereinigten Staaten, wäre noch eingehender zu untersuchen. Nach den vorliegenden statistischen Mitteilungen ist dies jedoch unwahrscheinlich. Bei der weissen Ratte sind sehr verschiedenartige Tumoren gefunden worden. In den Vereinigten Staaten wurden nun bereits eine grössere Zahl von Sarkomen der Ratten beobachtet; ich selbst beobachtete ausserdem einen Mischtumor der Thyreoidea, ein Talgdrüsencarcinom des Gesichts und ein wahrscheinlich vom Pankreas ausgehendes Carcinom. Beim Hunde scheint der von den Geschlechtsorganen ausgehende, den Lymphosarkomen ähnliche Tumor, in den Vereinigten Staaten sowohl wie in Europa, vorzukommen. Die Untersuchungen von Pick und Marianne Plehn haben gezeigt, dass auch bei Fischen typische Geschwülste vorkommen. Daneben kommen natürlich bei allen diesen Tieren, insbesondere auch bei den Mäusen, andere Tumoren vor. Es ist nun möglich, dass beim Menschen die Verhältnisse insofern ähnlich liegen, als ja auch hier bestimmte Tumorarten, wie zum Beispiel Magen-, Mamma- und Uteruscarcinom viel häufiger sind, als andere maligne Neubildungen.

9. In den bisher erwähnten Versuchen wurden die Wachstumsbedingungen von Tumoren analysiert, indem Tieren entnommene Tumorzellen zu den Experimenten verwendet wurden. Aber auch Untersuchungen über die Wachstumsbedingungen normaler Zellen und Gewebe können in gewisser Richtung Aufschluss über Geschwulstbildung geben. Es ergab sich hier nun durch zahlreiche Versuche vieler Forscher, dass das regenerative Wachstum der Gewebe scharf geschieden ist von dem Tumorenwachstum.

Das Wachstum normaler Gewebe bleibt unter allen bisher angewandten Versuchsbedingungen in den Schranken des regenerativen Wachstums. Es kommt nach einiger Zeit zum Stillstand oder bleibt innerhalb der Grenzen, in denen es während des Lebens normal stattfindet. Ein verstärktes Wachstum findet nur statt, solange bestimmte Bedingungskomplexe, welche kurz als Reize bezeichnet werden können, vorhanden sind. Aber auch diese zur Regeneration führenden Reize bewirken nicht nur eine Verstärkung des normalen Wachstums, die zeitlich beschränkt ist, sondern das Wachstum der Zellen ist auch viel weniger intensiv wie das Wachstum maligner Tumoren. Morphologisch kann ja unter gewissen

Bedingungen eine Anordnung der Zellen erzeugt werden, die denen eines beginnenden Carcinoms in gewisser Hinsicht ähnlich ist. Einige solcher Abbildungen wurden von mir früher[1]) veröffentlicht. Es ist zuweilen, wie ich nachwies, möglich, wenn man Epithel innerhalb des Tierkörpers in Agar und geronnenem Blutserum wachsen lässt, weite Verzweigungen des wachsenden Epithels zu erhalten. Auch kleine Epithelperlen können gebildet werden. Aber solches Epithel ist darum durchaus nicht geschwulstartig, sondern normales, regenerierendes Epithel, und wenn man solches Epithel weiter überträgt, so erhält man wiederum nur gewöhnliches Epithel, nicht tumorartig wachsendes Epithel.

Hierin zeigt sich der durchgreifende Unterschied zwischen carcinomatösen und regenerierenden Zellen am deutlichsten. Erfolgreich transplantierte Tumorzellen behalten ihr tumorartiges Wachstum bei, und transplantiertes regenerierendes Epithel wächst auch weiterhin wie gewöhnliches Epithel. Ich habe in den letzten 3 Jahren viele Versuche mit Transplantation regenerierenden Epithels in dasselbe Tier und in andere Tiere derselben Spezies vorgenommen und diese Transplantationen durch mehrere Generationen wiederholt; es ist in keinem Falle gelungen, den wesentlichen Charakter der normalen Zellen zu ändern. Der Unterschied in dem Verhalten normaler und carcinomatöser Zellen bei gleichzeitig vorgenommenen Transplantationen von Tumoren war sehr klar. Wenn es also auch nicht gelungen ist, durch wiederholte Anwendung der zu regenerativem Wachstum führenden Reize ein tumorartiges Wachstum zu erzielen, so wurden doch durch diese Versuche die Wachstumsbedingungen des normalen Epithels besser bekannt, und da wir annehmen können, dass dieselbe Reaktionsfähigkeit der Zellen auch bei dem tumorartigen Gewebe noch vorhanden ist, so würde durch solche Untersuchungen indirekt auch ein Beitrag zur Analyse des Tumorwachstums gegeben sein.

Dadurch, dass Epithel in Agar und Blutserum transplantiert wurde, konnte gezeigt werden, dass Epithel ganz unabhängig von dem unterliegenden Bindegewebe wächst. Es wurde auch vor längerer Zeit schon von mir der Versuch gemacht, durch Zusatz gewisser chemischer Substanzen zu dem Blutserum oder Agar das Wachstum zu beeinflussen. Diese Versuche mussten jedoch damals unterbrochen werden, sie sollen aber wieder aufgenommen werden. Die früher von mir angewandte Versuchsanordnung war die, dass entweder das Epithel selbst

1) Ueber das Wachstum des Epithels. Archiv f. Entwicklungsmechanik. Bd. XIII. 1902. Vergleiche auch: On the growth of epithelium in agar and blood-serum in the living body. Journal of Medical Research. Vol. VIII. 1902.

in das mit den chemischen Substanzen gemischte „Kulturmedium" implantiert wurde, oder dass solche Substanzen seitlich durch eine Wunde unter das Epithel oder die Cutis geschoben wurden. Es sollte hiermit durch Versuche direkt bestimmt werden, ob, wie ich vermutete, das Wachstum des Epithels sich nicht durch chemische Einflüsse in Bezug auf Richtung und Intensität beeinflussen lasse. Es handelte sich also um eine weitere Analyse der zum regenerativen Wachstum führenden Reize. Die Annahme einer chemotropischen Reizbarkeit des Epithels lag um so näher, als ich schon früher[1]) gezeigt hatte, dass gewisse Erscheinungen bei der Regeneration des Epithels für eine stereotropische Reizbarkeit der Epithelzellen sprechen. Einige der früher von mir gezogenen Schlussfolgerungen mögen hier angeführt werden: Insbesondere aus der Wachstumsrichtung und dem Verhalten des Epithels dem Wundschorfe gegenüber wurde auf die Tatsache geschlossen, dass die Epithelzellen in der Richtung ihrer Wanderung durch den Kontakt mit festen Körpern bestimmt werden, dass also die Epithelzellen stereotropisch reizbar sind. Auf die Möglichkeit des Vorhandenseins einer chemotropischen Reizbarkeit wurde aus der Tatsache geschlossen, dass bei der Regeneration Epithelzellen in den Schorf dringen, sowie dem wachsenden Bindegewebe entgegenwachsen können, in ähnlicher Weise, wie Herbst aus der Wanderungsrichtung gewisser Zellen des Polykladeneis auf das Vorhandensein chemotropischer Reizbarkeit geschlossen hatte.

Ferner mag folgende Stelle angeführt werden[2]): „Wir sehen also, dass die verschiedenen Zellarten sich unter denselben Bedingungen ganz verschieden verhalten, ferner, dass die mechanische Entspannung die Zellwucherung nicht erklärt. Also Bedingungsveränderungen verschiedener Art, die für verschiedene Zellen nicht zu allen Zeiten gleich sind, können Wachstumserscheinungen hervorrufen. Insofern als die Struktur der Zellen oder der Gewebe den Hauptfaktor in dem das Wachstum bestimmenden Bedingungskomplex darstellen, kann die hinzutretende notwendige äussere Bedingung als Wachstumsreiz bezeichnet werden. Es besteht kein Grund, zwischen funktionelle Reaktionen hervorrufenden Bedingungsänderungen und Wachstumserscheinungen in der Weise zu unterscheiden, dass man die ersten als Reize bezeichnet, die letzteren aber nicht." — Das Wachstum des Epithels im Agar wird in den beschriebenen Versuchen durch zwei äussere Faktoren beeinflusst, durch die durch den Agar durchfliessende Lymphe und durch den Agar selbst. Durch Zusatz bestimmter chemischer Stoffe, die einen verschiedenen

1) Ueber Regeneration des Epithels. Archiv f. Entwicklungsmechanik. Bd. VI. 1898. H. 5. S. 353 ff.

2) Ueber d. Wachstum des Epithels. l. c. S. 503 u. 504.

Grad von Löslichkeit zu Agar besitzen, lässt sich der eine gegebene Faktor experimentell variieren und das Wachstum des Epithels, vielleicht auch anderer Gewebe unter verschiedenen Bedingungen beobachten. Es muss aber auch weiterhin versucht werden, den zweiten Faktor, die Lymphe, zu variieren resp. durch andere Flüssigkeiten zu ersetzen."

Es ist also sehr wahrscheinlich, dass stereotropische Reize bei dem regenerativen Wachstum des Epithels mitbestimmend sind; vielleicht sind auch chemotropische Reize von Bedeutung. Es liegt ferner die Annahme nahe, dass solche Reize auch bei der carcinomatösen Wucherung der Epithelzellen vorhanden sind. Aber solche Reize sind dann nur sekundäre mitbestimmende Faktoren, nicht primäre das tumorartige Wachstum hervorrufende Bedingungen. Das geht aus diesen Darlegungen hervor.

10) Wir sehen also, dass lokale stereotropische oder chemotropische Reize das Epithel wohl in seinem Wachstum lokal beeinflussen können, dass aber keine Tatsache bekannt ist, die zeigt, dass solches Epithel die Eigenschaften carcinomatöser Gewebe annimmt. Nach der Transplantation an einen anderen Ort wird sich dieses Epithel, den lokalen Bedingungen der ersten Stelle entzogen, wie gewöhnliches regenerierendes Epithel verhalten. Selbst falls lokal die Wucherung so intensiv und unregelmässig gewesen wäre, wie wir es beim Carcinom finden, so sprechen die oben angeführten Versuche über Transplantation regenerierenden Epithels dagegen, dass solche Wucherungsfähigkeit erhalten bleibt, dass Metastasierfähigkeit besteht und dass die den lokalen Einflüssen entzogenen Zellen diese Wucherungsfähigkeit beibehalten, nachdem der verursachende Reiz verschwunden ist. Es müsste also erst die Zelle im Sinne v. Hansemanns anaplastisch werden, bevor sie die Eigenschaften einer carcinomatösen Zelle annimmt. Dass eine solche experimentelle Umwandlung einer gewöhnlichen Epithelzelle in eine Carcinomzelle durch Reize, die nur eine gewisse Zeit auf die Zelle einwirken, unmöglich ist, kann nicht behauptet werden; aber bis jetzt ist keine Tatsache bekannt geworden, die auf diese Möglichkeit hinweist. Jedenfalls ist v. Hansemann im Recht, wenn er annimmt, dass die Carcinomzelle sich durchgreifend von der einfach regenerierenden Zelle unterscheidet.

11. Es weisen nun gewisse Tatsachen darauf hin, dass chemische Einflüsse, die nicht lokal, sondern durch den Blut- oder Lymphstrom oder vielleicht durch das Nervensystem wirken, gewisse Gewebe zum Wachstum anregen können. In diesem Zusammenhange mögen einige Beobachtungen angeführt werden, die ich im Laufe der letzten Jahre machte und in denen die Annahme chemischer Wirkungen auf Wachstumsvorgänge nahe liegt. Wenn man die Follikelatresie bei jungen Meerschweinchen untersucht, die gerade am Ende der Schwangerschaft stehen, so findet man gewöhnlich

mehrere Follikel des Ovariums, in denen die Art der zur Atresie führenden Wucherungsvorgänge verschieden ist von den gewöhnlichen die Atresie bewirkenden Wachstumserscheinungen. Wir finden, dass eine eigenartige Zellhypertrophie stattfindet und dass ein papilläres Einwachsen solcher hyperplastischen Zellhaufen in der Follikelhöhle nicht selten ist. Eine solche Modifikation der Follikelatresie mag an und für sich nicht sehr auffallend sein, aber der Umstand, dass sie in einer sehr grossen Zahl der Ovarien von jungen Tieren, die nahe dem Ende der Schwangerschaft sich befinden, vorkommt, und dass ich sie sonst niemals beobachten konnte, dass also gewisse Wachstumsvorgänge an einen bestimmten physiologischen Zustand gebunden sind, gibt ihr ein allgemeines Interesse. Es ist nun sehr wahrscheinlich, dass solche Veränderungen im Wachstum durch bestimmte durch die Blutzirkulation in das Ovarium gebrachte Substanzen bewirkt werden, da diese Veränderungen der Follikelatresie multipel sind und da anderweitige Aenderungen morphologischer Art am Ovarium nicht wahrnehmbar sind.

Es finden sich nun in Ovarien junger Meerschweinchen ohne Zusammenhang mit Schwangerschaft die schon oben erwähnten Bildungen, die auf einer viel weitergehenden Hypertrophie und Hyperplasie von Zellen beruhen, die aber doch eine gewisse Aehnlichkeit mit der Follikelatresie am Ende der Schwangerschaft nicht verkennen lassen. Diese Bildungen können, wie oben erwähnt, zum Auftreten von kleinen papillären Cysten führen; wir haben es also mit kleinen tumorartigen Neubildungen zu tun. Im übrigen ist das Ovarium ganz normal. Aber diese Neubildungen haben einen ganz bestimmten Cyklus der Entwicklung. Sie wachsen bis zu einem gewissen Stadium und dann gehen sie allmählich zu Grunde, indem das umgebende Bindegewebe einwächst. Wir können solche Gebilde als typische, spontan sich zurückbildende als „vergängliche Tumoren“ bezeichnen, in ähnlicher Weise wie das Corpus luteum eine Zeit lang wächst und dann sich zurückbildet. Diese oben beschriebenen Bildungen könnte man wohl auf Ursachen zurückführen, die eine zeitlang einwirken; nach dem Aufhören dieser Reize hört das Wachstum auf. Eine ähnliche Erklärungsweise wurde für 2 andere Tumorarten versucht. Das Chorioepitheliom wurde von einigen Forschern als eine Folge gewisser Veränderungen der Ovarien angesehen. Es fand sich hier eine Bildung von Corpus luteum-Cysten mit starker Wucherung von Corpus luteum-artigem Gewebe. Wie das normale Corpus luteum die mit der Einbettung des Eies verbundenen Wachstumsvorgänge am Uterus und wohl auch an den Eihüllen wahrscheinlich chemisch beeinflusst, so sollte diese tumorartige Neubildung von Luteingewebe zum Entstehen von tumorartigem Wachstum des Chorions Anlass gegeben haben. Dieser

ursächliche Zusammenhang ist aber nicht sicher gestellt. Ich selbst beschrieb eine Neubildung in dem Ovarium eines Kalbes[1]), die den beim Chorioepitheliom gefundenen Luteinwucherungen entspricht. In diesem Falle war der Uterus frei von Neubildungen, auch war eine vorausgegangene Schwangerschaft bei diesem Tiere ausgeschlossen. Also die Wucherung von Luteingewebe in Ovarium ist sicherlich allein nicht genügend, zu abnormalen Wachstumsvorgängen des Uterus zu führen. Es ist jedoch möglich, dass unter solchen Umständen, falls eine Schwangerschaft zustande kommt, ein Chorioepitheliom entsteht.

Im Körper zirkulierende Toxine wurden auch für die Neubildungen, die sich oft in der Haut von Karpfen finden, verantwortlich gemacht. Doch ist es nach den Untersuchungen von M. Plehn wahrscheinlich, dass in Wirklichkeit ein solcher Zusammenhang nicht besteht.

Was über das durch stereotropische oder chemotropische Reize bewirkte regenerative Wachstum des Hautepithels oben gesagt wurde, gilt auch für diese Art von Neubildungen. Durch eine zeitweilige Einwirkung chemischer Substanzen könnte das Entstehen von spontan sich zurückbildenden, vergänglichen Tumoren erklärt werden; es ist aber keine Tatsache bekannt, die erklären würde, dass ein solcher Tumor noch in mehr als 40 Generationen anderer Tiere derselben Spezies wuchern kann, obwohl doch in den anderen Tieren der die Tumorentstehung hervorrufende spezifische Reiz nicht mehr vorhanden ist.

12. Die im vorstehenden mitgeteilten Tatsachen zeigen, dass die primäre, zur Tumorbildung führende Bedingung, wie ich das schon früher hervorhob, nicht in einer konstitutionellen Ursache zu suchen ist, welche es Zellen gestattet, in einem besonders prädisponierten Individuum zu wuchern, sondern es muss eine bestimmte Veränderung in gewissen Zellen selbst eintreten. Das ist die primäre Veränderung. Sekundär bestimmen dann andere Umstände, welche Prädisposition in dem einen Fall, Immunität in einem anderen genannt werden können, wie weit Zellen, innerhalb deren oder in direkter Verbindung mit denen Wachstum auslösende Bedingungen (Wachstumsreize) vorhanden sind,

---

1) Ueber eine aus Luteingewebe bestehende Neubildung in dem Ovarium eines Kalbes. Virchows Archiv. Bd. 166. 1901. — Schon früher wies ich darauf hin, dass die oben angeführte Erklärungsweise des Entstehens des Chorioepithelioms im Zusammenhang mit Luteinwucherungen eine chemische Erklärung der Geschwulstbildung darstellt. (Proceedings Pathol. Society of Philadelphia. Dec. 1903.)

wuchern können[1]). Tumorzellen wuchern nicht in allen Individuen gleich gut, in vielen Fällen wenigstens. In anderen Fällen hingegen fehlt ein solcher Unterschied in individueller Prädisposition, oder er ist nur sehr gering. Normale Zellen hingegen wachsen niemals als Tumorzellen, ganz unabhängig von der Prädisposition eines Individuums, in das sie transplantiert werden.

13. Wir sehen also, dass für diejenigen malignen Tumoren, welche viele Generationen hindurch anscheinend unbegrenzt transplantiert werden können, ein in direkter Verbindung mit der wuchernden Zelle stehender Wachstumsreiz anzunehmen ist. Gewisse Tatsachen legen nun nahe, für gewisse Tumoren in einem Mikroorganismus eine solche wachstumsauslösende Bedingung zu suchen. Viele Tatsachen deuten darauf hin, dass keine der als Parasiten gedeuteten, in Tumorzellen gesehenen Gebilde diese Mikroorganismen sind. Vielleicht sind dieselben ultramikroskopisch. Für diese Erklärungsweise spricht vor allem das endemische Vorkommen des Krebses bei Tieren. Neben einer parasitären Erklärungsweise zog ich früher die Möglichkeit von familiären vererbbaren Bedingungen in Betracht. Ich glaube, dass diese Erklärungsweise nicht befriedigend ist. Es sind Fälle von Tumorendemieen bekannt, in denen das familiäre Element nicht in Betracht kommt. Aber auch das Entstehen eines Sarkoms nach Transplantation eines Carcinoms liesse sich am besten so erklären. Es wird ja in diesem Falle das tumorartige Wachstum des Bindegewebes ganz unabhängig von dem des Epithels. Die Identität der Wachstumskurve des Sarkoms und Carcinoms in dieser Transplantationsserie liesse sich durch die Identität der verursachenden Mikroorganismen am leichtesten erklären.

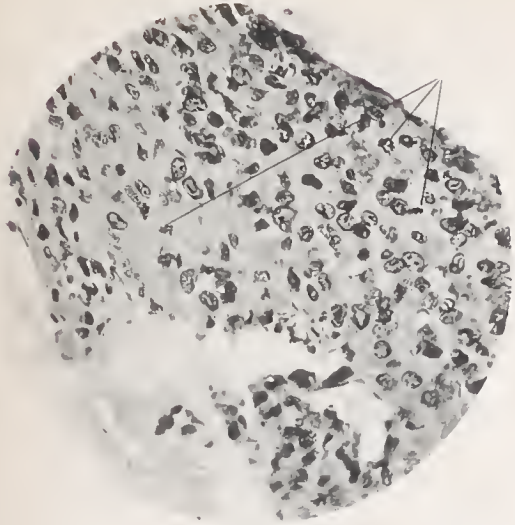
Nun gelten diese Erwägungen nur für gewisse Tumoren, nämlich für diejenigen malignen Geschwülste, welche durch viele Generationen hindurch transplantiert werden können. Für andere Tumoren, insbesondere für die oben erwähnten „transitorischen Tumoren", könnten allgemein oder lokal in der Umgebung der Tumorzellen wirkende chemische oder chemisch physikalische Wachstum auslösende Bedingungen in Betracht kommen. Auch das Vorhandensein nicht differenzierter, embryonaler Gewebe mag für gewisse derartige Tumoren in Betracht kommen. Im allgemeinen haben zwar die embryonalen Gewebe bei experimenteller Verlagerung in erwachsenen Individuen nie wirkliche Tumoren gebildet; aber vielleicht liesse

1) Schon in meinen ersten Mitteilungen über Uebertragung von Tumoren wies ich auf die Notwendigkeit hin, scharf zwischen der Umwandlung normaler Zellen in Tumorzellen und denjenigen Bedingungen, unter denen Tumorzellen weiter wachsen, zu unterscheiden.

sich bei gewisser Modifikation der Versuchsanordnung doch hier auch, wenn auch nicht eine Erzeugung maligner Tumoren, wenigstens ein weitergehendes Wachstum, als es bisher erzielt wurde, hervorrufen[1]).

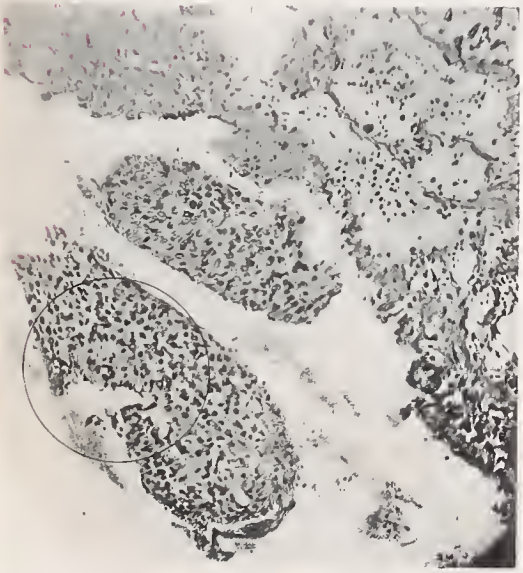
Für Erklärung der Abbildungen auf Tafel III siehe Textabschnitt 1.

1) Es mag hier bemerkt werden, dass in diesen Ausführungen keine zusammenfassende Darstellung der verschiedenen Erklärungsweisen für das Tumorwachstum, wie sie z. B. in der ausgezeichneten Schrift von M. Borst (Ueber Wesen und Ursachen der Geschwülste) sich findet, gegeben werden sollte; sondern es sollten einzelne Tatsachen und Schlussfolgerungen, die sich mir im Laufe meiner experimentellen Untersuchungen ergaben, hervorgehoben werden, so dass sie leichter mit den vielen wichtigen Befunden anderer Forscher verglichen werden können. Es mag bei dieser Gelegenheit darauf hingewiesen werden, dass meine Untersuchungen über die experimentelle Beeinflussung des Wachstums von Tumoren nicht, wie man aus den Literaturangaben in einigen neuen Publikationen schliessen könnte, zeitlich denen von Jensen folgten. Schon in meinen ersten Mitteilungen wurden Versuche über das Wachstum der Tumoren bestimmende Faktoren mitgeteilt. Bereits im Laufe der Untersuchungen, welche im Sommer 1902 veröffentlich wurden (Further investigations in transplantation of Tumors, Journal of Medical Research, Vol. VIII, 1902) stellte ich Experimente über den Einfluss chemischer Substanzen, von Röntgenstrahlen auf Tumorzellen an, die zum Teil publiziert wurden; auch wurde der Plan für weitere derartige Untertersuchungen bereits dort mitgeteilt. Anfangs 1903 erschien dann eine weitere Mitteilung über diese Versuche (On transplantation of tumors, American Medicine, Vol. V, 1903), die darauf eine ausführlichere Darstellung in Virchows Archiv, Bd. 172, im Sommer 1903 erhielten. Im Sommer 1903, ganz kurze Zeit vor meiner letztgenannten Publikation, erschien die Mitteilung von Jensen im Zentralblatt für Bakteriologie, durch die ich zum erstenmal von den Untersuchungen dieses Forschers Kenntnis erhielt. Eine Zusammenstellung meiner experimentellen Untersuchungen über Tumorwachstum findet sich in der Berliner klin. Wochenschrift, 1906, No. 24 (Ueber Sarkomentwicklung bei einem drüsenartigen Mäusetumor).

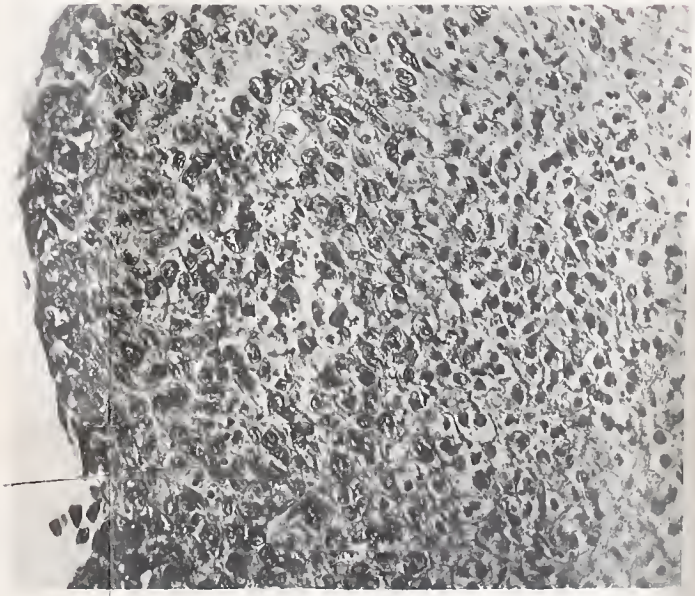


II × 395

III × 100



I × 100



IV × 300

Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W. 35.

ROYAL COLLEGE OF
2 OCT 71